FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT LOUIS

PARIS VII

Année 1973 N°

13

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

LE MOING Michèle née SERRERO le 12 février 1941 à TIARET (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES TUMEURS HEPATIQUES PRIMITIVES D'ORIGINE EPITHELIALE CHEZ L'ENFANT (à propos de deux cas)

Président : Monsieur H.LESTRADET, Professeur

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT LOUIS

PARIS VII

Année 1973 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

LE MOING Michèle née SERRERO le 12 février 1941 à TIARET (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES TUMEURS HEPATIQUES PRIMITIVES D'ORIGINE EPITHELIALE CHEZ L'ENFANT (à propos de deux cas)

Président : Monsieur H.LESTRADET, Professeur

UNIV.
LEIDEN
DEL.

A la mémoire de mon père,

A ma famille,

A Monsieur le Professeur H. LESTRADET

qui a accepté de présider cette thèse et
d'en revoir les conclusions

A Monsieur le Professeur Agrégé F. ALISON

qui a inspiré ce travail,
avec nos remerciements les plus sincères

Au Docteur PLOUSSARD, Chef de Clinique

pour ses conseils

INTRODUCTION

Cette étude des tumeurs primitives du foie chez l'enfant a pour but, à l'occasion de deux nouveaux cas d'hépatocarcinome, de revoir à travers la littérature les caractères particuliers de ces tumeurs et surtout de dégager les éléments nouveaux permettant un diagnostic pré-opératoire précis.
En effet la recherche systématique de l'alpha-foeto-protéine (fétuine) dont la découverte est déjà ancienne, les techniques radiologiques plus précises, en particulier l'artériographie sélective, ont fait l'objet de travaux récents dont les résultats peuvent actuellement être regroupés dans une même étude.

Le plan de ce travail est le suivant

1) Exposition de deux cas personnels

2) Place des tumeurs hépatiques malignes primitives en carcinologie infantile et généralités.

3) Rappel histologique

4) Etude clinique :

- biologique en insistant sur l'apport diagnostique de la fétuine
- radiologique
- histologique

5) Diagnostic

6) Evolution et traitement

7) Bibliographie

Obs. n° 1 - Françoise B..., née le 15.3.1958

La petite F.B est âgée de 10 ans ½ lorsqu'elle est hospitalisée dans le service, adressée par son médecin traitant, pour un syndrome associant douleur épigastrique gauche et tuméfaction de même localisation, considérée comme un lobe hépatique gauche hypertrophié.

Les antécédents de cette petite fille sont pauvres :

- naissance et développement psychomoteur normaux.

Les antécédents pathologiques sont des plus banaux:

- maladies infectieuses infantiles ;
- quelques bronchites.

On ne retrouve aucune notion de douleurs abdominales ni d'ictère. L'enfant était bien portante lorsque l'histoire actuelle a débuté.

Le début se situe le 12 novembre 1968, marqué par des douleurs épigastriques gauches, ne s'accompagnant d'aucun autre signe. En particulier, il n'existe pas de vomissements, ni de fièvre, ni d'ictère, ni de troubles du transit. Cette douleur sera le motif de la consultation chez le médecin traitant, lequel constatera l'existence de la tuméfaction au niveau du lobe gauche du foie, et conseillera l'hospitalisation.

Lors de l'hospitalisation, enfant mesurant 135 cm, pesant 23 kg, en bon état général, mais se plaignant d'une douleur du creux épigastrique.

A l'examen, on note surtout une tuméfaction de siège épigastrique, débordant de 3 travers de doigt le rebord costal, soulevant légèrement le thorax, surtout nette à droite de la ligne médiane. La nature hépatique de cette masse paraît probable malgré l'absence d'hépatomégalie palpable au niveau de l'hypocondre droit. Cette masse est ferme et lisse, le bord inférieur en est bien limité. L'ensemble de la tuméfaction pouvant se confondre avec un lobe hépatique gauche hypertrophié ; enfin, la palpation est douloureuse. Il n'existe pas de splénomégalie. L'abdomen est souple, les fosses lombaires sont libres.

Le reste de l'examen est négatif : les aires ganglionnaires, en particulier sus-claviculaires sont normales.

En résumé : tumeur abdominale dont le siège hépatique, lobaire gauche, paraît probable.

L'interrogatoire des parents n'apportera que peu d'éléments d'orientation. Aucune notion d'ictère antérieur. L'existence d'une amibiase connue et traitée chez un oncle ne sera pas retenue en raison de l'absence de signes digestifs intestinaux chez Françoise. Surtout, on note l'existence de traumatismes abdominaux possibles : 15 jours auparavant, coup de poing d'un frère, ayant entraîné une douleur épigastrique vive. En outre, plongeon forcé en piscine la semaine précédant le début des troubles.

Les examens complémentaires : n'apporteront que peu d'éléments : la numération formule sanguine est peu perturbée, discrête anémie, légère leucocytose avec 78 % de polynucléaires sans éosinophilie. La vitesse de sédimentation est peu augmentée : 38 à la première heure, 78 à la deuxième heure.
Le bilan hépatique, l'amylasémie sont normaux. La cholestérolémie est à 2,70 g/l. La recherche de parasites dans les selles sera négative. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine n'a pas été pratiqué à cette date.
L'exploration radiologique est commencée par l'urographie intraveineuse.

Le cliché sans préparation apportera un élément de localisation important : en effet, sur le cliché de face, on note une opacité qui refoule la clarté gazeuse de l'estomac et abaisse le colon transverse dans sa partie gauche, ainsi que l'angle gauche.

Sur le cliché de profil il semble que cette masse opaque refoule le corps gastrique en arrière, et le colon vers le bas.

Les images urographiques vont montrer un aspect plus inattendu sous forme d'une distension pyélocalicielle gauche traduisant une hydronéphrose du rein gauche en relation probable avec un syndrome de la jonction pyélo-urétérale. La situation et les contours des reins apparaissent comme normaux.

Le lavement baryté confirmera l'abaissement de la partie gauche du colon transverse.

Le transit gastro-duodénal montrera un abaissement de l'angle de Treitz et une empreinte de la petite courbure gastrique. La cholécystographie est normale.

Au terme des examens radiologiques, le diagnostic de localisation soupçonnée par la clinique se trouve pratiquement confirmé : il s'agit probablement d'une tumeur du lobe gauche du foie mais on ne peut exclure formellement ni un faux kyste pancréatique en raison du contexte traumatique, ni une tumeur kystique du mésentère ; le diagnostic d'un éventuel sympatoblastome à développement antérieur avec métastase hépatique a été écarté sur la notion d'une élimination normale de VMA et HVM.

Quant à la nature de cette tumeur, on penche pour un hamartome en raison de l'aspect clinique et du contexte traumatique.

L'enfant est alors adressée en Chirurgie Infantile dans le service du Professeur FEVRE après avoir été vue par le Docteur BIENAYME.

Une artériographie sélective est faite le 25.11.1968 et montre que l'artère hépatique gauche est hypertrophiée et que tout le lobe gauche du foie est le siège d'une néoformation avec hypervascularisation anarchique dont le caractère malin ou bénin n'est malgré tout pas évident. La vascularisation du lobe droit est normale. La vascularisation splénique ne montre aucune anomalie sinon un abaissement de l'artère splénique. Les collatérales de l'artère rénale gauche sont écartées traduisant l'hydronéphrose gauche par syndrome de la jonction, découverte lors de l'urographie intraveineuse.

La scintigraphie hépatique est alors pratiquée et montre un lobe hépatique gauche complètement froid alors que la fixation au niveau du lobe droit est normale.

L'intervention est alors décidée et entreprise le Ier décembre 1968 par le Docteur BIENAYME. Le compte-rendu opératoire est le suivant :

- Incision abdominale sus-ombilicale, transversale sectionnant les deux droits.

L'exploration montre une tumeur localisée au lobe gauche anatomique du foie, ne dépassant pas le plan du ligament suspenseur. La tumeur est parfaitement mobile. Les lobes droits, carré et de Spiegel sont indemnes. L'examen du reste de la cavité abdominale est normal et il n'existe pas d'adénopathie sur la ligne médiane.

L'aspect de cette tumeur est multinodulaire, il s'agit de plusieurs gros foyers tumoraux juxtaposés évoquant une tumeur maligne plus qu'un hamartome.

L'exérèse est décidée et l'incision prolongée à droite en thoracophrenolaparotomie dans le 8ème espace intercostal droit.

L'intervention va consiter alors en une hépatectomie gauche réglée passant à distance de la tumeur. La pièce opératoire comporte tout le lobe gauche du foie, la tranche de section passant à 2 cm de la tumeur la plus proche est indemne macroscopiquement. L'examen histologique extemporané réalisé par le Docteur NEZELOFF indique qu'il s'agit d'un carcinome de la travée hépatique.

Les suites opératoires sont simples. L'enfant sortira le 14 décembre 1968 soit 15 jours environ après l'intervention.

Compte-rendu anatomo-pathologique

Macroscopiquement : lobectomie gauche de 300 grammes.
La face externe de la pièce est bosselée par des nodules multiples dont le centre n'est pas ombiliqué. A la coupe, il existe plusieurs nodules dont certains ont une couleur verte, les autres sont de teinte blanche, évoquant un hépatocarcinome. Ces nodules sont de taille variable, le plus volumineux atteignant 5 cm de diamètre. Les autres sont plus petits et confluants. Ces nodules s'arrêtent à un demi centimètre de la tranche de section.

L'étude histologique : tumeurs plurinodulaires sur un parenchyme non cirrhotique au niveau duquel les espaces portes et veineux sus-hépatiques sont normaux. La tumeur a un aspect trabéculaire dans pratiquement toute son étendue, les travées étant plus ou moins épaisses, parfois comportant seulement 3 ou 4 cellules de front ; ailleurs on note une basophilie plus importante que les hépatocytes normaux. Ces travées sont séparées par des sinusoïdes bien différenciées, mais il n'existe pas de différenciation des canalicules biliaires. Les anomalies nucléaires ne sont pas très marquées. Quelques mitoses sont notées.

Aucune différenciation mésenchymateuse n'est observée au sein de cette tumeur. Il n'a pas été vu d'embolies tumorales dans les vaisseaux examinés de même qu'il n'a pas été observé de remaniement stéatosique ni de nécrose.

Conclusion : carcinome hépatocellulaire plurinodulaire d'architecture trabéculaire.

L'évolution : l'enfant sera suivie régulièrement dans le service tant sur le plan clinique que biologique. Le dosage de l'alpha-foetoproteine est pratiqué le 18 avril 1969, soit environ trois mois et demi après l'intervention. Il est positif. Un deuxième dosage 3 semaines après sera négatif. Cette recherche sera effectuée à plusieurs reprises du 18 avril 1969 au 12 janvier 1971 et sera négative. L'examen de décembre 1969 constate un bon état général, un début pubertaire. L'examen de l'abdomen est normal. Le 18 mai 1971, le 11ème dosage pratiqué s'avère positif.
Cliniquement une masse épigastrique existe allongée verticalement. L'enfant n'avait pas été revue depuis janvier 1971.

L'enfant est de nouveau confiée aux chirurgiens qui décident le 28 mai 1971 d'une laparotomie exploratrice : lors de l'intervention est découvert une volumineuse tumeur intra-hépatique envahissant la totalité du lobe carré, la quasi totalité du lobe de Spiegel, et il existe en outre un volumineux noyau tumoral d'environ 5 cm de diamètre en plein lobe droit. Il n'y a pas d'adénopathies ni du pédicule hépatique ni aortico-cave. Dans ces conditions aucune excérèse n'est possible et la tumeur est seulement biopsiée.

L'évolution ultérieure n'est pas connue à partir de janvier 1972, les parents ayant repris l'enfant et refusant de revenir à la consultation du service.

Obs. n° 2 - Eric P..., né le 27.12.1962, est âgé de 7 ans lorsqu'il est hospitalisé dans le service du Professeur ALISON adressé pour masse épigastrique d'étiologie indéterminée, accompagnée de douleurs matinales suivies de l'émission de selles liquides.

Les antécédents du petit Eric n'apportent que peu d'éléments :

- un accès diarrhéique en 1965 ;

- l'existence d'un traumatisme l'année précédente avec fracture de l'humérus ; l'hypothèse d'une contusion abdominale n'est pas écartée ;

- surtout l'existence d'une parasitose intestinale à lamblias chez le père avait conduit le médecin traitant à considérer ces douleurs comme une colite parasitaire, mais la répartition des accès diarrhéiques motivera une nouvelle consultation à l'occasion de laquelle la tuméfaction épigastrique sera découverte.

Le transit gastro-duodénal montre un élargissement du cadre duodénal et fait suspecter une tumeur épigastrique.

L'enfant est alors hospitalisé dans le service le 12 décembre 1968, soit environ un mois après le début des premiers troubles.

Lors de l'examen on se trouve devant un enfant ayant maigri, pesant 14,250 kg au lieu de 17 kg, paraissant fatigué et dont le comportement a changé.

L'examen de l'abdomen met en évidence une masse épigastrique, débordant dans l'hypocondre droit, prolongeant le rebord costal de 10 cm. Cette masse est ferme, lisse, non douloureuse.

Les examens de laboratoire sont alors pratiqués :

- bilan hépatique normal. Amylasémie : 300 unités ;
- la vitesse de sédimentation est à 2 à la première heure, 5 à la deuxième heure ;
- l'élimination urinaire de H.V.M. et V.M.A est normale.
- L'urographie intraveineuse est également normale.
- Le lavement baryté confirme le refoulement vers le bas et en avant de la partie gauche du colon transverse.
- Le transit gastro-duodénal montre un aspect d'élargissement du cadre duodénal.

Dès lors, le siège hépatique de la tumeur apparaît comme probable. En outre, cette masse a augmenté en cours d'hospitalisation. La laparotomie exploratrice est demandée après artériographie. Cet examen va apporter des éléments trompeurs :

- d'une part, l'existence d'une vascularisation hépatique anormale avec naissance de deux hépatiques distinctes droite et gauche ;
- d'autre part, une dilatation de l'hépatique gauche, laissant supposer l'existence d'une tumeur au niveau du lobe gauche alors que le cliché tardif montre au niveau du lobe droit des nodules homogènes, l'ensemble étant évocateur d'une tumeur envahissant massivement tout le parenchyme hépatique.

En outre, la malignité, probable pour certains, n'est pas admise par tous étant donné l'aspect vasculaire sur les clichés tardifs. L'exploration chirurgicale est décidée avant le résultat du dosage de la fétuine, lequel se révèlera positif ultérieurement ce qui aurait modifié fondamentalement l'attitude chirurgicale.

La laparotomie montre une volumineuse tumeur pesant environ 300 grammes, mais tout à fait limitée et implantée par une base pédiculée au niveau du lobe gauche et dont les caractères extérieurs sont ceux d'un hamartome angio-lymphangiomateux ce qui confirme l'impression radiologique. Il est alors décidé une exérèse limitée, l'examen histologique extemporanée n'ayant pas été pratiqué.

Par ailleurs le pédicule hépatique est libre, sans adénopathie ni métastase. C'est l'examen histologique de la tumeur qui redressera le diagnostic macroscopique en montrant qu'il s'agit d'un carcinome de la travée hépatique dont les caractères cytologiques ne sont pas d'une haute malignité.

Les éléments tumoraux sont constitués de cellules hépatiques sans participation biliaire ni mésenchymateuse ni remaniement cirrhotique ou stéatosique.

La recherche de fétuine dont le résultat sera connu après l'intervention confirmera le caractère de malignité de la tumeur.

Une deuxième artériographie est alors décidée afin d'évaluer la possibilité d'une hépatectomie gauche réglée : elle n'apporte aucun élément nouveau.

Le deuxième dosage de fétuine demandé un mois après l'intervention est négatif.

L'hépatectomie gauche réglée est entreprise dès lors. Le lobe droit parait normal macroscopiquement. La cavité abdominale est indemne de localisation métastatique. La section par digitoclastie passe par un plan situé à un centimètre à gauche du ligament suspenseur.

L'examen histologique de la pièce ne montrera pas d'envahissement de celle-ci.

Les suites opératoires sont simples. Eric est revu régulièrement dans le service et par le chirurgien. L'examen clinique reste normal. Les recherches de fétuine successives sont négatives.

Actuellement le recul est de trois ans et demi sans récidive, ni locale, ni biologique.

Plusieurs éléments importants sont à dégager d'emblée de cette observation :

- l'aspect radiologique, artériographique a été trompeur et lors de l'intervention elle-même le diagnostic de malignité ne s'est pas imposé, la tumeur ayant été considérée comme bénigne et l' exérèse limitée en conséquence. L'examen extemporané et la recherche de l'alpha-foetoprotéine dont le résultat n'était pas encore connu auraient redressé le diagnostic et permis d'emblée l'hépatectomie gauche réglée.

I. - Place des tumeurs hépatiques primitives dans le cadre général des tumeurs de l'enfant.

Les tumeurs hépatiques primitives sont rares. Sur un ensemble de 826 tumeurs de l'enfant collectées à l'Institut Gustave Roussy, on ne compte que 5 carcinomes hépatiques. L'hépatome malin est une des tumeurs les moins fréquemment rencontrées pendant l'enfance

Dans le cadre des tumeurs abdominales, une statistique de 1966, faite par BOCQUET, CRUVEILLER et LAFOURCADE (1) reprenant la fréquence des tumeurs de l'enfant montre :

- 219 néphroblastomes
- 179 sympathoblastomes

pour 88 tumeurs hépatiques dont 48 hépatomes.

II. - Dans le cadre des tumeurs primitives de toute nature, le groupe associant les hépatomes, hépatocholangiomes et "tumeurs mixtes" représente les aspects les plus fréquents.

Ainsi, CLELAND (2) donnant un tableau de la distribution des tumeurs primitives du foie chez l'enfant de moins de 16 ans, et associant 190 cas retrouve 101 cas d'hépatomes et tumeurs mixtes.

Sa propre série comportant 28 cas de tumeurs hépatiques de toute nature, se compose de 11 tumeurs malignes dont :

- 6 carcinomes
- 4 tumeurs mixtes

pour - 1 sarcome.

La place de l'hépatocarcinome est appréciée de la même manière pour BIGELOW et WRIGHT en 1953 (3) qui retrouvent 63 % d'hépatocarcinomes, hépatocholangiomes, cholangiocarcinomes et tumeurs mixtes. Ils reprenaient la statistique de STEINERT (4) en 1938 qui retrouvait une proportion de 70 % de ce même type de tumeur. Dans ce cadre les tumeurs mixtes représentent environ 20 % des cas.

Ces chiffres regroupent un ensemble de tumeurs hépatiques de toutes origines tant épithéliales que mésenchimateuses ou vasculaires.

Sous le nom "d'hépatome malin primitif" les auteurs regroupent les carcinomes de la travée hépatique (ou hépatocarcinomes), des tumeurs à partir d'éléments biliaires (cholangiomes et hépatocholangiomes) et les tumeurs mixtes.

GENERALITES

En fonction de l'âge, l'hépatome malin primitif est plus fréquent chez l'enfant jeune de moins de 2 ans : 55 cas sur 95 pour BIGELOW et WRIGHT (3). Ce fait est noté par MISUGI et Coll (8). Aucune prédominance en fonction du sexe n'est retrouvée (2). L'influence raciale ne joue pas, à l'encontre de ce qui se voit chez l'adulte. L'incidence d'antécédents ou d'associations morbides n'apporte pas d'éléments décisifs.

La cirrhose, retrouvée comme facteur important chez l'adulte n'est signalée que rarement : BIGELOW et WRIGHT (3) retrouvent 5,7 % de cirrhose associée sur 139 cas chez l'enfant. GALL en 1960 note un pourcentage d'association de 8,5 % d'hépatocarcinomes chez les cirrhotiques adulte et de 64,5 % de cirrhoses chez les porteurs d'hépatocarcinomes (statistiques portant sur 682 cas de cirrhoses, et 96 cas d'héparocarcinome de l'adulte).

Ces chiffres s'opposent nettement aux données de JONES (12) en 1960, retrouvant 7 cas de cirrhose sur 128 cas d'hépatocarcinomes chez l'enfant.

Dans ce cadre OKUYAMA (13) cite l'association chez un enfant décédé au 15ème jour après la naissance, d'un hépatome et d'une cirrhose liée à l'atrésie des voies biliaires intra-hépatiques.

L'association avec une glycogénose : MASSON (14) puis ZANGENEH (15) citent chacun un cas d'association de l'hépatome avec une glycogénose.

Enfin, toute une série de lésions hépatiques ont été signalées que nous rapportons à titre indicatif.

- cirrhose congénitale avec rachitisme vitamino-résistant et diabète gluco-phospho-aminé (16) ;

- hépatite à cellules géantes préexistantes à la tumeur (2 cas) (17, 18) ;

- hémochromatose-galactosémie-cystinose-dyslipoïdose.

CLASSIFICATION DES TUMEURS HEPATIQUES MALIGNES (3-4-5-6-7) ET RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Du fait de l'intrication fréquente des différents éléments rencontrés au sein des tumeurs hépatiques, on ne peut proposer qu'une classification schématique qui oppose trois types fondamentaux en fonction de l'histologie.

Classiquement on différencie :

A. - Les Epithéliomas

1) de la travée hépatique, ou épithelioma hépato-cellulaire.

2) des voies biliaires intra hépatiques ou cholangiome.

3) type intermédiaire d'hépato-cholangiome associant les 2 types cellulaires.

Ces deux derniers aspects sont exceptionnels chez l'enfant.

B. - Les Sarcomes qui sortent du cadre de cette étude.

C. - Les tumeurs mixtes.

En fait formées des tumeurs malignes échappant aux groupes précédents contenant divers constituants de type épithélial et mésenchymateux d'origine dysgénétique. Ils sont appelés tératomes malins - tumeurs tératoïdes.

La classification de CLATOWORTHY (6, 7) tenant compte de l'histogénèse tumorale se superpose globalement à ces données en différenciant :

1) les tumeurs à point de départ hépatocellulaires : hépatome, hépatocholangiome et cholangiome.

2) les tumeurs d'origine mésodermique

3) les tumeurs mixtes et tératomes (hamartomes mésenchymateux)

4), tumeurs diverses.

RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Macroscopiquement 3 aspects sont rencontrés :

- la forme solitaire de tumeur unique, localisée à un lobe
  à gauche 6 fois sur 75 (CLATOWORTY - 6)
  à droite 31 fois sur 75

- la forme nodulaire soit nodules multiples de taille variable, soit la forme diffuse envahissante, se propageant dans tout le parenchyme hépatique sous forme de micronodule, la diffusion centrale est observée 38 fois sur 75 par CLATWORTY.

Histologie : en fonction de la classification précédente, il est plus simple de rappeler brièvement les différents éléments cellulaires rencontrés au sein de ces tumeurs, leur intrication étant à la base des classifications proposées.

1) Les constituants épithéliaux sont soit proches du parenchyme hépatique normal, différenciés réalisant l'aspect d'Epithélioma adénoïde de la travée, soit moins différenciés papillaires ou trabéculaires.

Les cellules ne présentent pas de monstruosités nucléaires évidentes et possèdent une activité fonctionnelle persistante caractérisée par la présence de glycogène, une stéatose banale et une sécrétion biliaire rudimentaire.

Cet aspect histologique rencontré seul constitue la variété classique d'Epithélioma primitif adénoïde de la travée, spécifique des tumeurs de l'adulte.

L'aspect de cellules hépatiques embryonnaires à différents âges de développement est une forme particulière au jeune enfant et au nourrisson, sous forme de petites cellules rondes très différenciées - cet aspect est typique de l'hépatoblastome.

2) Les constituants mésenchymateux sont soit normaux d'aspect, mais augmentés réalisant le type de la "stroma réaction adaptative", soit au contraire formés d'éléments jeunes, voire intermédiaires entre les éléments épithéliaux et mésenchymateux, ayant fait parler "d'épithéliosarcome". Il faut signaler en outre la possibilité d'hépatopoïèse foetale (8, 20) à type d'érythropoïèse essentiellement.

3) Les éléments dysgénétiques ou dysembryoplasiques apportent une caractéristique particulière aux tumeurs du jeune enfant associant tissus jeunes cités plus haut, des éléments totalement étrangers à l'organe concerné : tissus cartilagineux, ostéoïde, fibroblastique, voire des éléments à type de glandes muqueuses, d'épithélium respiratoire (8) ou de tissus musculaires ou nerveux (21).

Ce rappel histologique permet de comprendre la multiplicité de la terminologie employée et les difficultés de classification.

Les deux observations rapportées se situent dans le cadre des tumeurs de la travée hépatique pure, sans élément ni mésenchymateux ni dysgénétique. Ceci est en accord, étant donné les âges de début avec l'étude faite par MISUGI et Coll (8) modulant les caractères histologiques en fonction de l'âge. En effet ces auteurs font une distinction très nette entre deux groupes d'âge : de 0 à 3 ans et de plus de 6 ans sur un ensemble de 24 cas.

Il ressort de cette étude que les caractères histologiques et cliniques sont différents dans ces deux groupes.

Outre le fait déjà signalé que les tumeurs hépatiques primitives malignes sont plus fréquentes chez le nourrisson et le jeune enfant en dehors de toute classification histologique, il apparait que les aspects les plus polymorphes sont retrouvés chez le jeune enfant.

Parmi le groupe le plus jeune comprenant 19 enfants il est noté :

19 fois un aspect d'hépatocarcinome embryonnaire

18 fois des éléments de type sarcomateux

7 fois un tissu ostéoïde

1 fois des éléments à type d'épithélium respiratoire alors que les éléments typiques du carcinome de la travée, dans son aspect différencié n'y sont associés que 13 fois.

Par contre parmi le groupe le plus âgé il n'est retrouvé qu'une seule fois sur 5 des éléments embryonnaires associés à l'hépatocarcinome différencié.

En Conclusion : les tumeurs malignes primitives de l'enfant échappent à toute classification purment histologique étant donné le polymorphisme des aspects rencontrés ; cependant on peut dégager trois types fondamentaux :

- l'hépatocarcinome (et rarement hépatocholangiome) se rapprochant de la tumeur rencontrée chez l'adulte, plus fréquente chez le grand enfant ;

- l'hépatoblastome ou carcinome embryonnaire plus spécifique du nourrisson et du petit enfant ;

- la tumeur "mixte" où coexistent des éléments appartenant aux deux groupes précédents et des aspects dysembryoplasiques les plus variés.

A cette classification purement descriptive, certains auteurs en particulier KEMPF et KORN (5) ont tenté d'apporter une explication plus uniciste en considérant la cellule hépatique comme un "blastème", a possibilité de différenciation multiple, qui caractérise la celulle tumorale. La tumeur mixte résultant de la transformation maligne d'une tumeur dysgénétique (hamartome) préexistante.

Les signes révélateurs des tumeurs hépatiques malignes ne sont pas spécifiques. La symptomatologie fonctionnelle est des plus banale et n'oriente pas vers l'origine hépatique des troubles.

La douleur abdominale est l'élément le plus constant sans être permanent ; elle est retrouvée dans les deux cas rapportés. Elle revêt des aspects variables ; les signes digestifs à type de diarrhée ou de vomissements sont plus des éléments trompeurs dont le seul méritent sera de commander l'examen.

L'amaigrissement, l'altération de l'état général sont variables et retrouvés chez les plus grands enfants.

L'ictère n'est pratiquement jamais révélateur (9), son existence foit faire rechercher une autre étiologie ou une lésion associée.

Une circonstance de découverte plus particulière est la coïncidence avec un traumatisme abdominal, lequel fera soulever d'autres diagnostics devant l'existence de la masse abdominale.

L'augmentation du volume de l'abdomen (2, 3, 4, 6, 10) est une circonstance de découverte fréquente, plus particulière au petit enfant et au nourrisson.

L'examen clinique est dominé par la découverte d'une masse abdominale posant tous les problèmes des tumeurs de la région si elle n'a pas les caractères évidents d'une hépatomégalie.

Les caractères du foie tomoral sont très variables : le plus souvent le foie est dur, régulier, l'hypertrophie apparaissant globale ou localisée à un lobe. Cependant il est signalé la possibilité d'un foie nodulaire (2) voire d'une masse nettement délimitée (2).

Le reste de l'examen clinique notera l'absence de signe d'hypertension portale : il n'existe pas de splénomégalie, ni d'ascite, ni de circulation collatérale. On recherchera systématiquement l'existence éventuelle de métastases cliniquement décelables, en particulier au niveau

des aires ganglionnaires, leur découverte étant un élément de valeur rarement retrouvé.

Nos deux cas rapportés sont en accord avec ces notions: la symptomatologie fonctionnelle digestive ayant orienté le diagnostic vers des problèmes de pathologie colique. La coïncidence avec un traumatisme abdominal récent a également fait envisager d'autres hypothèses.

En résumé, la clinique est dominée par le signe fondamental qu'est l'hépatomégalie dont aucun des caractères même n'est pathognomonique, au milieu de la banalité des signes généraux.

Le tableau clinique est modifié en fonction de l'âge : augmentation isolée du volume de l'abdomen chez le nourrisson, symptomatologie plus polymorphe du grand enfant.

Il se modifie également en fonction du stade évolutif : l'ictère, les hémorragies, la fièvre apparaissent plus tardivement.

LES EXAMENS PARACLINIQUES

Les examens biologiques hormis la recherche de la fétuine sur laquelle nous reviendrons, ne présentent que peu d'intérêt.

Les examens de routine : anémie normochrome, leucocytose discrête, vitesse de sédimentation légèrement augmentée sont signalés fréquemment.

Le bilan hépatique est normal au stade précoce, leur atteinte doit faire rechercher une lésion associée.

Les phosphatases alcalines sont signalées comme fréquemment élevées (20).

LIN et Coll (9) signalent la fréquence de l'hypercholestérolémie : elle aurait été retrouvée 10 fois sur 15 (cholestérol supérieur à 275 mg °/°°, augmentation portant essentiellement sur la fraction estérifiée). Cette notion n'a pu être retrouvée dans nos deux observations, ni notée par les autres auteurs.

Au total; les examens biologiques n'ont qu'un intérêt limité en tant qu'éléments de diagnostic et s'effacent devant l'intérêt de la recherche de la fétuine.

ALPHA FOETOPROTEINE OU FETUINE

La recherche de la fétuine dans le sérum a modifié considérablement le problème diagnostic et évolutif des tumeurs hépatiques malignes de l'enfant.

Historique : Elle est signalée pour la première fois en 1944 par PETERSEN qui la met en évidence chez le foetus animal, elle n'est pas retrouvée chez l'animal adulte.

En 1956, BERGSTRAND et CZAR (23) l'étudient dans le sérum du foetus humain âgé de 9 à 19 semaines : elle est mise en évidence par migration à l'électrophorèse sur papier.

Retrouvée par différents auteurs (24, 25, 26, 27) dans le sérum du cordon, elle disparait après la troisième semaine de vie, la persistance étant considérée comme pathologique.

Son intérêt diagnostic est ensuite démontré par ABELEV (28) dans le cadre de l'hépatome de la souris, induit par l'ortho-amino-azotuluene et ces constatations sont étendues à l'homme par TATARINOV (29), ABELEV (32), URIEL (30) et plus récemment en France par MAWAS dans sa thèse (33). Depuis sa recherche a été étendue à d'autres affections tumorales ou non.

Origine de la sécrétion :

La fétuine est retrouvée dans le sang et les broyats de tissus pathologiques. La localisation plus précise a été étudiée par fixation d'anti-sérum fluorescents sur des coupes enrobées de paraffine (35, 36). Les auteurs localisent la protéine au niveau des cellules parenchymateuses du foie de foetus et de nouveau-né, de la même manière qu'au niveau des cellules tumorales des cancers primitifs du foie.

Les cellules fétuine positif sont localisées près des vaisseaux sanguins et capillaires. Il n'y a pas de différence histologique entre les amas cellulaires secrétants et non secrétants

Technique de recherche (33, 34) :

La recherche est effectuée par la méthode de double diffusion en gélose d'OUTCHERLONY.

La mobilité de la protéine est contrôlée par immuno-électrophorèse; l'anti-sérum antifétuine provient de l'immunisation de lapins contre les sérums de foetus ou de sérum humain pathologiques ,puis rendu monospécifique lors de l'absorption par du plasma humain normal. En immuno-électrophorèse il n'est alors retrouvé qu'une seule ligne de précipitation avec le sérum du sujet pathologique.

Cette technique a été utilisée pour nos deux cas et effectuée en laboratoire d'Immuno-chimie - Institut de Recherche sur le cancer - Institut Gustave-Roussy. D'autres techniques ont été utilisées et la sensibilité varie en fonction de la méthode employée.

Résultats - Valeur sémiologique :

Les premières publications faisant état de la présence de fétuine dans le sérum des malades atteints de tumeurs hépatiques primitives avaient fait considérer cette positivité comme un élément diagnostique de certitude (30, 33, 34, 38, 39). Cependant dès 1968 MASOPUST (37) signalait 5 résultats positifs chez des enfants porteurs d'affections non tumorales. Depuis de nombreux travaux ont permis, tant chez l'enfant que chez l'adulte, de démontrer l'existence de résultats positifs en dehors de l'hépatocarcinome :

ABELEV la met en évidence lors des tératomes malins du testicules (31) (après l'avoir retrouvée expérimentalement en phase de régénération hépatique chez la souris (28) ;

MAWAS (33, 34) la signale comme très fréquemment associée aux tératomes génitaux et extra-génitaux.

La présence de fétuine est signalée chez l'adulte lors :

- de cancers gastriques, secréto-biliaires et pancréatiques avec ou sans métastases hépatiques (41, 42, 43, 44, 45, 48) ;
- d'hémochromatose familiale (41) ;
- d'hépatites virales (40, 41) ;
- de cirrhoses hépatiques (39).

Chez le nourrisson, elle a été signalée lors d'hépatites virales (26), fait observé nous même (résultat non publié) et surtout plus récemment dans les foies régénératifs et cirrhotiques des tyrosinémies congénitales où la positivité des résultats est d'une constance remarquable (9 cas sur 9) (46). Ainsi la valeur sémiologique dans le cadre des tumeurs hépatiques n'est pas absolue, d'une part en raison des résultats positifs notés en dehors de l'hépatome, d'autre part en raison de l'absence de fétuine au cours d'authentiques tumeurs hépatiques primitives (33, 34).

Cependant au cours d'hépatopathies autres que l'hépatocarcinome, les réactions sont faiblement positives et transitoires (41, 46). Un dosage quantitatif de la fétuine permettra une évalutation diagnostique supplémentaire en cas de positivité.

En dehors de son intérêt diagnostique, la recherche de fétuine présente certainement un intérêt lors de la surveillance après traitement comme en témoigne l'une de nos observations ; la récidive ayant été précédée d'une réapparition de la positivité du test.

Ceci doit être tempéré par le fait qu'un résultat positif transitoire peut être noté au cours de la régénération hépatique parès hépatectomie (47) en dehors de toute rechute et cei concorde avec les résultats retrouvés lors des recherches dans les hépatopathies régénératives (cirrhoses, hépatites, tyrosinémies).

En Conclusion : la recherche de fétuine possède une valeur sémiologique certaine en cas de positivité. Notre deuxième observation est très significative dans ce sens que les arguments radiologiques en faveur de la malignité de la tumeur n'auraient pas résistés à l'argument biologique si le résultat avait été connu avant l'intervention.
D'autre part, la première observation permet d'illustrer le deuxième intérêt de la fétuine, à savoir la surveillance et le dépistage des récidives.

ETUDE RADIOLOGIQUE : cette étude peut se diviser artificiellement en plusieurs temps :

- étape de la localisation de la tumeur ;
- étape de diagnostic étiologique ;
- recherche de l'extension tumorale loco-régionale et à distance.

En fait différents examens radiologiques sont pratiqués systématiquement devant une tumeur abdominale ou une hépatomégalie et il est plus simple de décrire de manière analytique l'apport de chacun de ces examens.

1) La radiographie de l'abdomen sans préparation (50, 51, 52, 53, 54): Elle permet, mieux que l'examen clinique, de préciser l'importance de l'hépatomégalie. Le seul apport diagnostique est la présence de calcifications lorsqu'elles existent.

Pour SORSDAHL (50) elles sont notées deux fois sur huit - trois fois sur onze pour MARGULIS et Coll. (51).

Leur aspect serait particulièrement évocateur, lorsqu'elles se disposent en nodules irréguliers, non systématisés alors que les tumeurs vasculaires de type hémangiome donnent des images plus régulières, fines, linéaires, ou arrondies.

Cependant la présence de calcifications lors de métastases hépatiques de cancer digestifs a été signalée (52) de même, lors de métastases hépatiques de neuroblastomes (53), ce qui ote beaucoup de valeur à ce signe.

2) L'urographie intra-veineuse (49, 54) n'apporte pas d'élément de diagnostic positif, son intérêt réside dans le diagnostic différentiel ; cependant le déplacement d'un rein peut traduire son refoulement par la tumeur.

3) Le lavement baryté et le transit gastro-duodénal (49, 50, 51, 54) : présentent surtout un intérêt de localisation. Les signes sont liés au développement et à la localisation tumorale :

à droite :

- déplacement vers la gauche de la petite courbure gastrique ;
- abaissement et déplacement en arrière de l'angle droit ;
- position normale de la jonction duodéno-jéjunale.

à gauche :

- abaissement de l'angle gauche ;
- déplacement antérieur du colon transverse ;
- déplacement gastrique "en bloc" vers la gauche ;
- pas de modification de la deuxième partie du duodénum ;
- abaissement de l'angle duodéno-jéjunal.

Une localisation bilatérale, diffuse, de la tumeur se traduit par une combinaison de ces différents signes radiologiques.

Deux examens présentent un intérêt plus net : ce sont la scintigraphie et l'artériographie.

I - La scintigraphie à l'or colloïdal est l'examen le moins instructif en ce qui concerne le diagnostic étiologique, mais celui qui permet la meilleure visualisation du parenchyme hépatique avant l'intervention (50, 55, 56). Elle permet de séparer les formes localisées des formes mutlinodulaires ou diffuses.

Les tumeurs primitives (malignes ou bénigne) et les métastases hépatiques sont détectées sous forme de lacunes. Cependant des nodules tumoraux de diamètre inférieur à 0,5 cm lui échappent totalement tant avec le scanner rectilinéaire qu'avec la caméra à scintillation (56) ce qui par conséquent ne permet pas de préjuger de l'extension réelle.

II. L'artériographie est certainement l'examen radiologique le plus riche de renseignements en ce qui concerne le diagnostic étiologique (54, 56) et topographique pré-opératoire.

Deux types de renseignements peuvent être retrouvés par l'aortographie (54) (dont la technique est celle décrite par SELDINGER sous anesthésie générale).

1) soit des signes tumoraux indirects à type de refoulement d'organes (aorte, troncs artériels abdominaux et intra-hépatiques).

2) soit des signes directs dont l'aspect typique est celui associant les éléments de néovascularisation maligne : vaisseaux irréguliers pseudo-anévrysmaux avec des shunts artério-veineux et des flaques de produit de contraste.

Cet aspect a été retrouvé 8 fois sur 26 par LABRUNE et Coll (54). (Il s'agissait de 5 hépatomes et 3 hépatoblastomes). Cependant pour ces mêmes auteurs deux diagnostics de tumeurs malignes ont été portés à tort : il s'agissait d'un angiome et d'un lymphangiome kystique.

Cet élément d'incertitude a été fait de nos deux observations : dans le premier cas le caractère malin de la néovascularisation n'était pas considéré comme certain sur ce plan, l'artériographie n'a pas été un élément décisif. La deuxième observation illustre de la même manière l'absence de certitude apportée par cet examen.

Le deuxième intérêt de l'artériographie est beaucoup plus net lorsqu'il s'agit du diagnostic topographique pré-opératoire (54, 56). En effet,la branche droite de l'artère hépatique donne ses rameaux aux segments (5, 6, 7, 8 lobe droit, la branche hépatique gauche aux segments 1, 2, 3 et 4 ; cette segmentation permet souvent une localisation exacte.

L'étude de l'extension de la tumeur est certainement améliorée par l'artériographie sélective associant les clichés de face et de profil

comme en témoignent les résultats de LABRUNE et Coll. (54).

1) Sur les 16 tumeurs explorées par l'aortographie de face, seule il a été fait 8 diagnostics de localisation exacts, deux faux, 6 incomplets ;

2) 5 enfants ont eu une aortographie de face et de profil ; les résultats sont comparables : deux localisations exactes, une fausse, deux incomplètes.

3) Deux cas seulement ont bénéficié d'une artériographie sélective de face et de profil mais les deux diagnostics topographiques se sont révélés exacts lors de l'intervention.

L'étude de la vascularisation hépatique par l'artériographie peut amener à quelques surprises radiologiques: ce fut le cas de notre deuxième observation où elle permit de voir deux artères hépatiques distinctes droite et gauche, notion importante avant l'intervention.

D'autres techniques associant successivement 4 examens : aortographie, artériographie hépatique, splénoportographie et et cavographie ont été proposés chez l'adulte (49).

Ces procédés compliqués n'apportent pas d'éléments supplémentaires et exposent l'enfant à un risque d'irradiation important (50).

Enfin, l'étape cardiologique ne serait pas complète sans la recherche de localisations à distance, en particulier pulmonaires et osseuses. A ce propos, un fait signalé assez rarement il est vrai, (10, 50, 57, 58) est l'association des tumeurs malignes primitives avec une ostéoporose et parfois des fractures pathologiques importantes. TENG et Coll. (58) en signalent 5 cas ; et SORSDAHL (50) 4 cas sur 8 carcinomes hépatiques de leur série. Le fait n'est pas retrouvé dans nos deux observations.

En conclusion : l'ensemble de ces examens radiologiques permet dans la plupart des cas, par leur confrontation, en particulier de la scintigraphie et l'artériographie sélective, d'arriver au diagnostic de l'extension tumorale locale, parfois d'en préciser l'étiologie ; certains aspects étant évocateurs lorsqu'ils sont réunis, en particulier : coexistence d'éléments de néovascularisation maligne et de calcifications hépatiques typiques (50). Cependant il est fréquent que la nature histologique, de même que l'extension régionale en particulier ganglionnaire reste incertaine, et, au terme des investigations radiologiques le diagnostic ne pourra être précisé que par l'intervention exploratrice.

L'EXAMEN ANATAMO-PATHOLOGIQUE

Il est banal en carcinologie de dire que l'histologie permet seule le diagnostic de certitude. Les tumeurs primitives du foie n'échappent pas à la règle.

1) La biopsie à l'aiguille : elle est discutée en raison de notions classiques tels que le risque hémorragique (en particulier lors de tumeurs vasculaires) et le risque d'une dissémination. Ce dernier danger n'est pas admis par tous les auteurs(59). Pour ce même auteur le diagnostic par ce moyen est établi 2 fois sur 3.

En fait, le problème réel est que la biopsie peut ignorer la région tumorale et ne renseigne pas sur l'extension régionale. Enfin, étant donné l'importance de la laparotomie, dans le bilan pré-opératoire, la biopsie risque de faire double emploi. Son intérêt réside certainement lors de tumeurs évoluées, soit inopérables au vu des examens cliniques et radiologiques, soit avec métastases, dans le seul but d'établir un diagnostic histologique précis en évitant une laparotomie devenue inutile.

2) La laparotomie est décisive en apportant la certitude diagnostique de l'examen histologique dirigé. Elle permet de visualiser le pédicule hépatique, les aires ganglionnaires, l'existence éventuelle d'un envahissement régional.
Considérée comme le premier temps de l'intervention chirurgicale, associée à l'examen histologique extemporané, elle dirige l'acte chirurgical : rarement exérèse limitée ou segmentectomie, plus souvent lobectomie - ou abstention en raison d'une diffusion bilatérale ou à distance.

L'examen histologique extemporané est une nécessité en raison de l'aspect parfois trompeur de la tumeur. Notre deuxième observation en est une démonstration, la tumeur ayant les caractères macroscopiques d'un

hamartome, ce qui avait conduit le chirurgien à une exérèse limitée obligeant à une réintervention.

DIAGNOSTIC

Au terme des examens biologiques, radiologiques et laparotomie, le diagnostic positif s'établira de façon très différente selon les cas.

Il est exceptionnel que l'examen clinique soit décisif (1, 2, 3, 6, 9).

L'existence d'une métastase est un élément rarement retrouvé cliniquement, les métastases les plus fréquentes étant pulmonaires ou osseuses (2, 3).

Plus évocatrice est l'association d'une hépatomégalie isolée et d'un résultat positif lors de la recherche de fétuine, sous réserve des conditions vues précédemment.

La radiologie, en particulier l'exploration vasculaire si elle est parfois typique, n'emporte pas toujours la conviction et expose à un pourcentage d'erreurs assez élevé.

En dernier recours, la laparotomie est l'examen de certitude lorsqu'elle est associée à l'examen histologique extemporané. EXELBY (59) sur un total de 23 cas note que le diagnostic ne fut suspecté que 6 fois par la clinique et la biologie et que les 19 laparotomies faites permirent seules le diagnostic de certitude.

Le diagnostic différentiel pose des difficultés variables ; nous en rappelons brièvement les différentes étapes (1, 2, 7, 11, 60).
Le premier stade sera d'éliminer ce qui n'est pas une hépatomégalie : la clinique n'étant pas toujours suffisante, ce sont les différents examens radiologiques qui éliminerons certains diagnostics, tels que :

- sympathoblastome
- néphroblastome et tumeurs rénales diverses (telle une hydronéphrose pseudo-tumorale)
- lymphosarcome intestinal

- tumeur pancréatique (faux kyste)

- kyste du mésentère.

Le deuxième stade sera d'affirmer la nature tumorale de l'hépatomégalie en éliminant les hépatomégalies primitives infectieuses, parasitaires, hémopathiques malformatives ou métaboliques.

A ce propos, il faut rappeler qu'une hépatomégalie isolée, associée à un résultat positif lors de la recherche de fétuine, n'est pas obligatoirement tumorale.

Une fois reconnue la nature tumorale de l'hépatomégalie, il reste à en déterminer l'étiologie.

1) En éliminant une métastase hépatique (11) :

- d'un neuroblastome

- d'un sympathoblastome et les calcifications hépatiques peuvent être trompeuses (5.) . Le dosage des catécholamines sera très utile ;

- d'un néphroblastome ou d'un cancer primitif rare chez l'enfant.

2) En éliminant les autres tumeurs primitives bénignes et malignes (2, 7, 60). Dans ce cadre, certaines tumeurs seront reconnues par l'artériographie, en particulier les tumeurs vasculaires : l'hémangiome.

Plus souvent c'est la laparotomie qui retrouvera diverses tumeurs bénignes : adénomes, kystes non parasitaires, hamartomes mésenchymateux, tératomes, tissu surrénalien ectopique ; ou malignes : sarcome et mésenchymome malin.

Dans ce cas précis, l'association d'une hépatomégalie et d'une recherche positive de la fétuine élimine une étiologie bénigne, rend plus probable une tumeur maligne mais ne permet pas d'affirmer la nature

épithéliale primitive dans la mesure où l'on connait la possibilité de tumeurs extra-hépatiques à fétuine positive pouvant métastaser.

EVOLUTION ET TRAITEMENTS

L'évolution spontanée est rapidement fatale.
Pour ISHAK (22) sur les IO enfants porteurs d'un hépatoblastome ou d'une tumeur mixte, et n'ayant pu être opérés en raison de l'extension tumorale, la survie a été inférieure à 7 mois après la date de la découverte.

Les causes de décès les plus fréquentes sont les états de cachexie extrême, les accidents aigus infectieux pulmonaires ou septicémiques, les hémorragies tumorales avec hémopéritoine.

Dans ce groupe il n'y a pas de différence évolutive entre l'hépatoblastome et la tumeur mixte.

L'hépatocarcinome n'a pas une évolution plus favorable au contraire en l'absence de traitement (22). Ce pronostic désastreux est noté par LIN (9) : 10 décès sur 15 enfants non opérés, avant le premier mois.

EVOLUTION TRAITEE ET TRAITEMENTS :

Trois possibilités thérapeutiques sont proposées :

1) la chimiothérapie,

2) la radiothérapie,

3) la chirurgie.

I. La chimiothérapie a été utilisée par différents auteurs sous forme :

- de 5 fluoro-uracile (7,61)
- cyclophosphamide (22)
- méchlorethamine (10)

Elle est utilisée seule ou en complément de la chirurgie. Les résultats sont décevants (22 - 59) et l'intérêt d'une association de la chimiothérapie à la chirurgie n'est pas évident. Il n'y a pas de différence significative entre les résultats de la chirurgie seule, ou associée au traitement chimiothérapique (22).

II. La radiothérapie : qu'il s'agisse de cobalt 60, de phosphore radio-actif ou toutes autres techniques, plusieurs éléments s'opposent à son utilisation :

1) le fait qu'il s'agisse de foie et le risque non négligeable qui

L'existence d'une hépatite radiothérapeutique souvent mortelle est quasiment constante après 4000 Rads ; les complications apparaissent dès 2 000 Rads.

2) La notion de radio-résistance habituelle de ces tumeurs épithéliales. Les résultats confirment les difficultés et le peu d'efficacité de son emploi.

Dans la série d'ISHAK, 7 enfants porteurs d'un hépatoblastome ont eu une radiothérapie seule : la survie moyenne est de 6 mois (extrêmes 3 et 12 mois) et certaines complications propres à la radiothérapie sont apparues.

III. La chirurgie : 2 types d'intervention peuvent être réalisés selon les résultats de la radiologie et de la laparotomie :

- exérèse limitée
- lobectomie droite ou gauche.

Le traitement chirurgical est limité dans ses possibilités par l'extension tumorale.

LIN (9) sur 21 cas ayant eu une laparotomie n'a pu effectuer que 6 résections. ISHAK (22) sur 47 cas ne signale que 21 résections possibles. Ceci pose le probème du diagnostic d'opérabilité ; la lobectomie n'est possible est utile que lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- tumeur localisée à un lobe ; ceci peut être reconnu par les examens radiologiques ;
- absence de diffusion locorégionale ; cette notion n'est acquise que par la laparotomie ;

- absence de métastases ; cette dernière notion est aléatoire en raison de l'absence de certitude.

Pour BIGELOW et WRIGHT (3) elles sont présentent dans 29,5 % des cas.

CLELAND (2) les retrouve dans 60 % des autopsies.

Ce bilan pré-opératoire peut s'illustrer par les chiffres d'EXELBY et Coll (59) : sur 23 enfants, 9 fois la tumeur était localisée à un lobe ; 15 fois la diffusion était bilatérale ; l'extension intra-abdominale était présente 2 fois, au niveau des éléments lymphatiques et au niveau de la veine porte. Les métastases étaient présentent 6 fois.

Les résultats de la chirurgie sont variables selon les auteurs. Les mauvais résultats englobent d'une part les récidives et d'autre part les décès per et post-opératoires, lesquels ne sont pas négligeables.

Pour ISHAK (22) : sur 18 hépatoblastomes et tumeurs mixtes opérés, on trouve 9 décès avant 1 an, dont 4 en post-opératoire.

Parmi les 9 survivants, 5 avaient un recul de survie supérieur à 4 ans.

Pour LIN (9) sur 6 résections : 2 survies à 1 an.

CLATWORTHY (7) : 12 décès avant 6 mois sur 23 résections.

Ces chiffres rejoignent une statistique plus récente de MARTIN et Coll. (62) : sur 23 résections répondant aux critères d'opérabilité cités plus haut, il signale 7 survies de 1 à 6 ans.

Ces résultats, décevants dans l'ensemble, sont comparables entre les différents auteurs. Ils s'opposent cependant nettement aux résultats obtenus par les autres moyens thérapeutiques.

Les rechutes :

1) La récidive locale (cas personnel). Elle laisse supposer l'absence d'exérèse complète et en raison d'une diffusion non reconnue lors de l'intervention. Cette récidive locale pose le problème de la surveillance post-opératoire. La positivité de la recherche de fétuine peut dans certains cas précéder la rechute cliniquement ou radiologiquement décelable, en sachant que la régénération hépatique consécutive à l'hépatectomie peut s'accompagner d'une positivité transitoire des tests.

2) La métastase : les plus fréquentes sont ganglionnaires, locorégionales, mais également à distance en particulier poumon et os.

En résumé le pronostic des tumeurs épithéliales primitives du foie est sombre en raison :

- du peu d'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie ;
- du pourcentage réduit de tumeurs réséquables lors du diagnostic, la chirurgie étant actuellement la seule possibilité curative.

	Tumeurs hépatiques	Hépatocarcinomes
ANDERSEN (1935-1950)	12	5
GROSS (1940-1947	18	11
CLATWORTHY (1959)	19	13
PACKARD (1940-1954)	9	5
NEIMANN (1950-1961)	6	5
GAUBERT (1950-1965)	6	3
PELLERIN (1951-1964)	18	6
CLELAUD	28	10
EXELBY et Coll (1947-1971)		22
ISHAK (1967)		47
	Total	127 cas

CONCLUSION GENERALE

Les tumeurs hépatiques primitives d'origine épithéliales sont peu fréquentes chez l'enfant.

Les premières statistiques portant sur de longues séries, associent différentes tumeurs hépatiques primitives de toutes origines, épithéliales, mésenchymateuses ou vasculaires et ne peuvent être utilisées.

En 1966, une statistique (1) française reprenant les cas publiés de 1935 à 1965, ne trouve que 48 hépatomes malins ; depuis la série la plus longue, celle d'ISHAK en 1967 rapporte 47 cas.

Une publication d'EXELBY en 1971, rapportant ses cas personnels de 1947 à 1971, en signale 22.

Dans le cadre des tumeurs hépatiques malignes de toute nature, les tumeurs épithéliales sont de loin les plus fréquentes.

Les tumeurs de l'enfant possèdent des caractères particuliers :

1) La distinction histologique en fonction de l'âge. De 0 à 3 ans:

l'hépatoblastome apparait comme nettement prédominant alors qu'après 6 ans l'hépatocarcinome du type rencontré chez l'adulte est la forme la plus fréquente (MISUGI : 8). Cette notion est retrouvée dans nos deux observations où il s'agissait d'enfants âgés (7 et 10 ans) et de tumeurs primitives du type hépatocarcinome pur sans élément cellulaire atypique.

2) L'absence de lésions associées : La cirrhose n'est pas retrouvée de façon significative comme lésion associée.
Pour BIGELOW et WRIGTH, elle n'est retrouvée que dans 5,7 % des cas (statistiques portant sur 139 tumeurs). D'autres associations sont possibles : maladies métaboliques hépatiques (glycogénose - hémato-chromatose - galactosémie - cystinose - dyslipoïdose) mais elles sont exceptionnelles.

En ce qui concerne le diagnostic, la clinique est pauvre, voire trompeuse. Dans nos deux observations le traumatisme abdominal avait été évoqué : c'est une circonstance de découverte signalée fréquemment. L'hépatomégalie isolée, chez le grand enfant ou l'augmentation de volume de l'abdomen chez le nourrisson sont les seuls éléments cliniques constants.
Les caractères du foie tumoral n'ont rien de spécifiques : le plus

souvent le foie est dur, régulier ; l'hypertrophie apparaissant globale ou localisée à un lobe. Il n'existe pas de signes d'hypertension portale.

Les examens paracliniques montrent un bilan hépatique normal, au stade de début. L'hypercholestérolémie et l'augmentation des phosphatases alcalines signalées par certains auteurs (20, 9) n'ont pas été retrouvées dans nos deux observations.
Ceci est en accord avec les autres publications et n'apparait pas comme un élément d'orientation. En outre les perturbations des différentes fonctions hépatiques doivent faire rechercher une lésion associée ou pré-existante lorsque la nature tumorale a été reconnue.

En fait seule la recherche de la fétuine apparait comme l'examen biologique fondamental pour la détermination de la nature de l'hépatomégalie, lorsque les hépatopathies non tumorales ont pu être éliminées.

En rappelant :

1° L'existence d'hépatopathies non tumorales à fétuine positive (telles cirrhoses congénitales des tyrosinémies, des hépatites virales, maladies de surcharge) au cours desquelles la positivité est transitoire et les réactions faiblement positives. Un dosage quantitatif de la fétuine apporterait une valeur supplémentaire à cet examen.

2° Les cancers extra-hépatiques en particulier les tératomes extra-génitaux.
Le deuxième intérêt de la fétuine réside dans le dépistage des récidives après hépatectomie : disparaissant normalement lors de l'exérèse de la tumeur, elle réapparait de façon transitoire au cours des régénérations hépatiques. Ce fait est retrouvé dans nos deux observations.

Etude radiologique :

Certains examens sont pratiqués systématiquement et n'apportent que des éléments de localisation ou d'exclusion. Il s'agit de l'abdomen sans préparation, des opacifications digestives, de l'urographie intraveineuse.
Mais il est inutile de multiplier les investigations radiologiques, deux examens étant fondamentaux :

1) La scintigraphie dont l'intérêt est essentiellement topographique et important pour le diagnostic d'opérabilité.

2) L'artériographie : le but est de préciser la topographie de la

tumeur et parfois son étiologie, lorsque les éléments directs de néo-vascularisation tumorales sont présents et ce ne fut pas le cas de nos deux observations. Il faut insister, malgré ses difficultés techniques sur la précision topographique apportée par l'artériographie sélective associant des clichés de face et de profil.

Au terme de toutes ces investigations précédentes soit que la fétuine soit négative, soit que les images radiologiques n'apportent pas la conviction, seule la laparotomie associée à l'examen histologique extemporané, doit être pratiquée chaque fois qu'une intervention paraitra possible (c'est à dire tumeur localisée à un lobe); la chirurgie étant actuellement la seule attitude thérppeutique apportant quelques résultats satisfaisants.

Les résultats obtenus par l'association : radiothérapie - chirurgie ou chimiothérapie - chirurgie ne sont pas supérieurs à ceux apportés par la chirurgie seule. La chimiothérapie ou la radiothérapie à titre palliatif n'amènerait pas de survie supérieure à l'évolution spontanée.

Parmi les résections, les statistiques les plus récentes font état d'un pourcentage de survie faible, mais non négligeable. La statistique la plus longue est celle d'ISCHAK rapportant 47 cas. Il n'y a eu que I8 tumeurs opérables : 9 décès avant un an dont 4 au décours de l'intervention. Parmi les 9 survivants. 5 avaient un recul de survie supérieur à 4 ans. MARTIN (1969) : sur 23 résections qui ont pu être possibles : 7 survies de 1 à 6 ans.

Notre deuxième observation est actuellement régulièrement suivie, sans récidive ni clinique, ni biologique.

Ces résultats décevants dans l'ensemble sont liés au fait qu'un certain nombre de tumeurs se révèlent d'emblée inopérable lors de leur découverte, en raison d'une part de la latence clinique et d'autre part de l'existence de tumeur à début multicentrique et à l'impossibilité actuelle de dépasser le stade d'hépatectomie lobaire.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur E. FOURNIER

Vu, Le Président de Thèse :

Professeur H. LESTRADET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de
Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. - BOCQUET L., CRUVEILLER J. et LAFOURCADE J.,
A propos des cancers primitifs du foie de l'enfant. Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1966, p.213-228

2. - CLELAND R.S.,
Benign and malignant tumors of the liver. Ped. Clin. North America. Am. 1959, 6, 427-447

3. - BIGELOW N.H. and WRIGHT A.W.,
Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood. Cancer 1953, 6, 170-178

4. - STEINER M.M.
Primary carcinoma of the liver in childhood. Report two cases with a critical review of the litterature. Am. J. Dis. Child. 1938, 55, 807-824

5. - KEMPF J. and KORN R.,
Le cancer primitif du foie chez l'enfant. An. Anat. Path. 1956, 1, 514-547

6. - CLATWORTHY H.W., BOLES E., NEWTON W.A.,
Les tumeurs primitives du foie chez le nourrisson et l'enfant. Arch. Dis. Child. Fév. 1960, 35, n° 179, 22-28

7. - CLATWORTHY H.W., BOLES E., et KOTTMEIER P.K.,
Tumeurs du foie chez le nourrisson et l'enfant. Ann. Surg. Sept. 1961, 154, n° 3, 475-484

8. - MISUGI K., et Coll.
Classification des tumeurs malignes primitives du foie chez le nourrisson et chez l'enfant. Cancer, Oct. 1967, 20, n° 10, 1760-1771

9. - LIN T.Y., CHEN C.C., et LIU W.P.
Cancer primitif du foie chez le nourrisson et chez l'enfant. Revue de 21 cas avec résection dans 6. Surgery, Déc. 1966, 60, n°6, 1275-1281

10. - ALCADE V.M., TRAISMAN H.S. et BAFFES T.,
Cancer primitif du foie chez le nourrisson et chez l'enfant. Am. J. Dis. Child. Sept. 1962, 104, n°3, 245-251

11. - HALL E.A.,
Primary and metastatic carcinoma of the liver. Arch. Path. 70, 226, 1960

12. - JONES W.,
Primary carcinoma of the liver with associated cirrhosis in infants and children. Arch. Path. 1960, 70, 5-12

13. - OKUYAMA K.,
Carcinome primitif du foie associé à une cirrhose biliaire dû à une atrésie congénitale des canux biliaires. Premier rapport d'un cas. J. of. Ped. Juillet 1965, 67, n°1, 89-95

14. - MASON H.H., and ANDERSEN D.H.,
Glycogen diseases of the liver (Gierke's disease) with hepatoma. Pediatrics 1955, 16, 785-800

15. - ZANGENH F. et Coll.
La glycogénose hépatorénale (type I) et le cancer du foie
J. of Ped. Janv. 1969, 74, n° 1, 73-83

16. - LELONG M. et Coll.
Cirrhose congénitale et familiale, rachitisme vitaminorésistant avec diabète gluco-phospho-aminé, hépatome terminal.
Pédiatrie, 1961, 16, 221-229

17. - ROTH D. and DUNCAN P.A.,
Primary carcinoma of the liver geant-cell hepatitis of infancy. Report of a case. Cancer, 1955, 81, 986-991

18. - FAJERS C.M., FALKMERS, FRISELL E., et PEHRSON M.,
Cancer primaire du foie et hépatite à cellule géante chez un nourrisson. Acta Paed. Janvier 1960, 49, n°1, 96-110.

19. - COLLIN P.P. et CLERMONT J.,
Cancer primitif du foie chez l'enfant. Présentation de 5 cas.
Union Med. Canada, Mai 1965, 94, n° 5, 579-585

20. - SMULDERS J., VAN GEF EL R. and DUSTIN R.,
Deux cas de cancers primitifs de la travée hépatique chez le nourrisson avec hématopoïèse intra-tumorale. Ann. Anat. Path. 1956, 1, 493-506

21. - DESBUQUOIS G., JOBARD P., GRENIER B., ROSSIGNOL C., PELLETIER J., BENATRE-LAUGIER J.,
Deux observations d'hépatoblastome chez l'enfant. Ouest Médical, 1969, n° 12, 22, 1046-1052

22. - ISCHAK K.G. et GLUNZ P.R.,
Hépatoblastome et hépatocarcinome du nourrisson et de l'enfant. Rapport de 47 cas. Cancer, mars 1967, 20, 3, 396-422

23. - BERGSTRAND C., CZAR B.,
Demonstration of a new protein fraction in serum of human fetus
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1956, 8, 174

24. - MURALT P.G., ROULET D.L.A.,
Etude immunologique des proteines sériques foetales humaines.
Helv. Paediat. Acta. 1961, 46, 517

- MASOPUST J., KITHIER K., RADL J., KOUTECKY J., KOTAL L.,
Occurence of foetoprotein in patients with neoplasma and no neoplasic diseases. Int. J. Cancer 1968, 3 : 364-373.

- URIEL J., de NECHAUD B., MASSEYEF R., LEBLANC L., GRABAR P., QUENUM C., MOISILLIER F.,
Le diagnostic du cancer primaire du foie par des méthodes immunologiques. Presse Médicale, 1968, 76 : 1415-1417

- ALPERT M.E., URIEL J., de NECHAUD B.,
Alpha 1 foetoglobulin in the diagnosis of human hepatoma. New Engl. J. Med., 1968, 278 : 984-985

- GEFFROY Y., DENIS P., COLIN R., SAUGER F., MATRAY F., FONDIMARE E.,
Présence d'alphafoetoproteine chez l'adulte au cours d'une hépatite virale traitée par corticothérapie. Presse Médicale, 78, 24, 1107-1108

- GEFFROY Y., BOUREILLE J., DENIS Ph., COLIN R., METAYER P.,
Bilan d'une recherche systématique de l'apha-1-foetoprotéine dans 224 hépatopathies. Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, n° 20, 1281-1285

- BOUREILLE J., METAYER P., SAUGER F., MATRAY F., FONDIMARE E.,
Existence d'alphafoetoprotéine au cours d'un cancer du foie d'origine gastrique. Presse Médicale, 1970, 78 : 1277-1278

- HIRSCH-MARIE H. et CONTE M.,
Présence et signification de l'alphafoetoproteine dans le sérum. Sem. Hôp. Paris, 1970, 47 : 3057-3063

- O' CONOR G.T., TATARINOV Y.S., ABELEV G.I., URIEL J.,
A collaborative study for the evaluation of a serologic test for primary liver cancer. Cancer 1970, 25 : 1091-1098

- BERNADES P., SMADJA M., RUEFF B., BONNEFOND A., TURSZ T., MARTIN E., BOGNEL C., BARGE J., URIEL J.,
Présence de l'apha-1-foetoprotéine sérique dans 4 cas de cancer digestif primitif autre que l'hépatome. Pres. Med. 1971, 79, 36, 1585-1587

- BELANGER L., BELANGER M., LAROCHELLE J.,
Une cirrhose infantile associée à la néoproduction d'alphafoetoproteine
Perspectives nouvelles dans la tyrosinémie héréditaire.
La nouvelle Presse Med. 1971, 1, 22, 1503-1504

- MATRAY F., SAUGER F., BORDE J., MITRONOFF P., GROSLEY M., BOURG M., LAUMONIER R., HEMET J.,
Présence d'alphafoetoprotéine au cours d'une régénération hépatique après hépatectomie gauche pour hépatome chez un enfant
Path. Biol. 20, n° 7-8, 353-356

- BERNADES P., SCHLEGEL N., POTET F., MENACHE D.,
Cancer de la vésicule biliaire avec alphafoetoprotéine.
Nouv. Pres. Med. 1972, 1 : 1291-1292

- BOUCHIER I.,A.D. et LESSOF L.,
Primary carcinoma of liver : its diagnosis by radiographic techniques
Brit. J. Radiol. 1964, 37 : 34-37

- OLIVIER A., SORSDAHL M.D. and BRIT B., GAY Jr. M.D., ROENTGE
Roentgenologic features of a primary carcinoma of the liver in infants and children. Am. J. Roentgenol. 1967, 100, n°1, 117-127

- MARGULIS A.R., NICE C.M. Jr., and RIGLER L.G.,
Roentgen findings in primary hepatoma in infants and children.
Radiology 1956, 66 :809-816

- MIELE A.J. and EDMONDS H.W.,
Calcified liver metastasis : specific roentgen diagnosis sign.
Radiology 1963, 80 : 779-785

- ROSS P.,
Calcification in liver metastasis from neuroblastoma.
Radiology 1965, 85 : 1074-1079

- LABRUBE M., DEBRUN G., LEFEBVRE J.,
Etude radiologique des tumeurs du foie de l'enfant
Arch. Franç. Ped. 1971, Tome XXVIII, n° 5, 465

- JOHNSON P. and GROSMAN F.M.,
Radio isotope scanning in primary carcinoma of liver
Radiology, 1965, 84 : 868-872

- NEBEJAR R.A., TEFFT M., FILLER R.M.,
Corelation of angiographie on isotope scanning in abdominal diseases of children. Amer. J. Roentgenol, 1970, 109, n° 2, 323-340

- HANSEN A.E., ZIEGLER M.R., and Mc QUARRIE I.,
Disturbance of osseous and lipid metabolism in child with primary carcinoma of liver. J. Ped. 1940, 17 : 9-30

- TENG C.T., DAESCHNER C.W. Jr., SINGLETON E.B., ROSENBERG H.S.
COLE V.W., HILL L.L. and BRENNAN J.C.,
Liver diseases and osteoporosis in children : clinical observations.
J. Ped. 1961, 59 : 684-702

- EXELBY Ph.R., EL DOMERI A., HUVOS A.G., BEATTLE E.J.,
Primary malignant tumors of the liver in children
J. Ped. Surgery 1971, 6 : 272-276

- HUGH A., EDMONDSON M.D.,
Differential diagnosis of tumor and tumor - Like lesions of liver in infancy and childhood. A.M.A.J. Dis. Child. 1956, 91 : 168-186

- CHAMPEAU M., ARSAC M., PINEAU P.,
Cancer primitif du foie chez l'enfant reconnu par angiographie et traité par exérèse et antimitotiques. Sem. Hôp. Paris, 14 juin 1968, 44, n° 29, 1991-1992

- MARTIN L.W., WOODMAN K.S.,
Hepatic lobectomy for hepatoblastoma in infants and children
Arch. Surgery. 1969, 98, n° 1, 1-7

63. - COHN R.
Right hepatic lobectomy in children
Amer. J. Surg. 1969, 118, 512

64. - SAMUELS L.D., GROSFELD J.L., KAATHA M.,
Radiation hepatitis in children
J. Ped. 1971, 78, n° 1, 68-73